



# БИОGEROHTOЛOГИЯ И ГEPOFAPMAKOЛOГИЯ

УДК 613.98, 612.67/68

## ТЕТРАПЕПТИД И ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ: ВЛИЯНИЕ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ИММУННЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ

**Б.И. КУЗНИК<sup>2</sup>, Н.С. ЛИНЬКОВА<sup>1</sup>,  
С.И. ТАРНОВСКАЯ<sup>1</sup>, А.В. ДУДКОВ<sup>1</sup>,  
Н.П. АЛЕКСЕЕВ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт  
биорегуляции и геронтологии  
СЗО РАМН

<sup>2</sup> Читинская государственная  
медицинская академия

e-mail: miazuy@yandex.ru

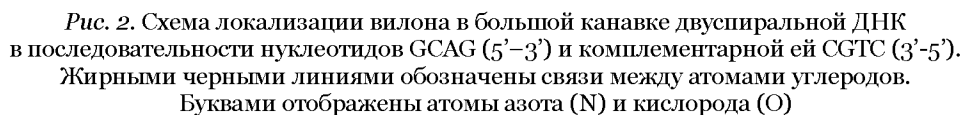
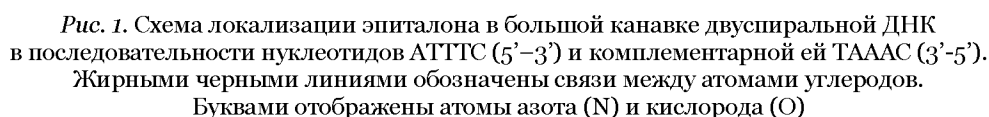
В статье анализируется возможный молекулярный механизм иммунопротекторного действия тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly, реализуемого через интерлейкины. В модели показана способность проникающего в ядро и ядрышко клетки тетрапептида связываться подобно транскрипционным факторам с промоторными участками генов интерлейкинов 2 и 5 через последовательности АТТТС, GTTTC, АТТТG. В результате происходит усиление синтеза интерлейкинов, активация пролиферации и дифференцировки иммунных клеток, повышение противоопухолевой резистентности и иммунной функции.

Ключевые слова: тетрапептид, интерлейкины, молекулярные взаимодействия.

В настоящее время неопровержимо доказано, что с возрастом значительно изменяется содержание многих цитокинов, играющих ключевую роль в механизме врожденного и адаптивного иммунитета [19]. В частности, установлено, что по мере старения человека существенно падает продукция интерлейкина-2 (IL-2), секретируемого преимущественно митоген- или антигена-индуцированными Т-хелперами первого клона (Th<sub>1</sub>) [21]. Кроме того, установлено, что у взрослых, больных бронхиальной астмой, по сравнению с детьми, снижено содержание IL-5. Уменьшение уровня IL-2 в ответ на стимуляцию приводит к тому, что у пожилых и старых людей снижается функциональная активность Т-клеток, макрофагов, натуральных киллеров и, как следствие, ухудшается противовирусная, противобактериальная и противоопухолевая защита организма [16, 23, 22]. Снижение концентрации IL-5 является крайне неблагоприятным фактором для предотвращения и подавления аллергических реакций, а также течения местных воспалительных процессов [9, 24].

Цитокины синтезируются в ответ на стимуляцию продуцирующих их лимфоцитов. Уровень экспрессии цитокинов регулируется по механизму отрицательной обратной связи, опосредуемой простагландинами, кортикостероидными гормонами и механизмом саморегуляции. Регуляция экспрессии генов цитокинов контролируется цис-регуляторными элементами, локализованными в промоторе [22]. Установлено, что в состав транскрипционного комплекса большинства IL входят транскрипционные факторы AP-1, GATA-3, Oct1/2, YY1, Ets1 и NF-AT [6, 8, 10].

Фактор транскрипции AP-1 принимает участие в активации транскрипции большинства генов цитокинов. Этот фактор представляет собой димер, субъединицами которого являются ядерные белки, принадлежащие к семействам Jun и Fos [27]. AP-1 относится к классу факторов транскрипции с доменами типа «лейциновая застежка». Субъединицы Jun и Fos связываются лейциновыми радикалами с большой бороздкой ДНК, охватывая участок регуляторного гена. Oct1 является активатором, а в комплексе с YY1 репрессором экспрессии генов цитокинов [25]. Активатор транскрипции NF-AT содержит два домена, каждый из которых организован в два β-цилиндра с пятью петлями, участвующими в контактах с большой бороздкой ДНК [5]. Foxp2 является репрессором генов интерлейкинов и принадлежит к большому FOX-семейству транскрипционных факторов, имеющих структуру «спираль-поворот-спираль» [31].



Многочисленными исследованиями, проведенными в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии, установлено, что короткие пептиды, синтезированные и сконструированные на основе изучения аминокислотного состава комплекса полипептидов, выделенных из вилочковой железы и эпифиза, способны модулировать течение иммунологических реакций, а также значительно увеличивать продолжительность жизни экспериментальных животных [3, 13, 12]. Одним из таких соединений является тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly [1, 2]. Иммуномодулирующее и геропротекторное действие Ala-Glu-Asp-Gly отчасти может быть обусловлено воздействием на комплекс генов, регулирующих синтез иммунных, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, восстанавливая тем самым функциональную активность клеток. Было высказано предположение, что ди-, три-, тетрапептиды (Lys-Glu; Ala-Glu-Asp-Gly; Lys-Glu-Asp-Ala) связываются с ДНК в промоторной зоне гена [11]. Возможно, тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly, проникая в ядро и ядрышко



клетки [7], связывается с последовательностями АТТТС, GTTTC, АТТТГ, Lys-Glu-Asp-Ala – с GGCA-TAA, дипептид Lys-Glu – с последовательностью GCAG (рис. 1, 2). Установлено, что Lys-Glu; Ala-Glu-Asp-Gly увеличивают экспрессию гена IL-2 [14]. Вероятно, тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly может связываться с промоторными участками генов других цитокинов и оказывать сходное действие.

Для подтверждения данной гипотезы мы определили локализацию комплементарных тетрапептиду Ala-Glu-Asp-Gly сайтов связывания в промоторных участках генов цитокинов IL-2, IL-5. Для этого из базы данных GenBank [4] были взяты нуклеиновые последовательности мРНК указанных цитокинов (табл. 1).

Таблица 1

**Возможные сайты связывания эпителиона  
в промоторных участках генов различных интерлейкинов**

мРНК	Последовательность (5'→3')
IL2 (NM_000586.3)	1 agttccctat cactct <b>cttt</b> aatcactact cacagtaacc tcaactctg ccacaatgta 61 caggatgcaa ctctgtctt gcatgact aagcttgca ctgtcacaac acag
IL5 (NM_000879.2)	1 atgca <b>ctt</b> tc <b>ttt</b> gcca <b>aa</b> g gcaaacgcag aac <b>gtt</b> tcag agccatgagg atgcttctgc 61 <b>att</b> tgagttt gctagctctt ggagctgcct acgtgtatgc c

Примечание: Жирным шрифтом отмечены предполагаемые участки связывания пептидов с генами. Промоторные части генов взяты из базы данных GenBank (NCBI), цифрами обозначены порядковые номера нуклеотидов в гене, в скобках указан номер последовательности в базе данных GenBank [4].

В их промоторных участках найдены последовательности АТТТС, АТТТГ, GTTTC и СТТТС. Следовательно, тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly связывается с генами интерлейкинов в промоторной области и активирует экспрессию гена или выступает в качестве кофактора в процессе транскрипции ДНК. В итоге, наблюдается увеличение экспрессии интерлейкинов и восстановление иммунитета.

Найденные последовательности генов интерлейкинов содержат фрагмент ДНК АТТТГ – потенциальный сайт связывания с Ala-Glu-Asp-Gly. Домены факторов транскрипции, взаимодействующих с ДНК, обладают α-спиральной структурой. При образовании белковой молекулой вторичной структуры α-спирали один виток спирали приходится на 3,61 остатка, то есть тетрапептид является минимальным фрагментом, в котором может реализоваться α-спиральная структура. К таким тетрапептидам относится Ala-Glu-Asp-Gly. В физиологических условиях расстояние между первым и последним атомами углерода основной цепи Ala-Glu-Asp-Gly равно 5.43 ангстрем, что точно соответствует шагу α-спирали в молекуле белка [11]. Следовательно, тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly может взаимодействовать с большой бороздкой ДНК аналогично транскрипционным факторам.

Известно, что IL-2 выделяется преимущественно антигенами активированными Th<sub>1</sub>, Th<sub>0</sub> и NK-клетками. На долю CD4+ приходится 90% клеток-продуцентов IL-2, тогда как на долю CD8+ – менее 10%. IL-2 является стимулятором роста всех видов Т-лимфоцитов, но особенно цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) [30]. IL-2 не только способствует пролиферации Т-лимфоцитов, но и приводит к выделению Th<sub>1</sub> и макрофагами IFN<sub>γ</sub>, а также вызывает экспрессию протоонкогенов. Рецепторы к IL-2 обнаружены на Th, макрофагах, В-лимфоцитах и NK-клетках. Дифференцирующее действие IL-2 для Т-киллеров осуществляется только при наличии дополнительных факторов, таких как IL-4, IL-6, IL-7 и IL-12.

Одной из важнейших функций IL-2 является стимуляция NK, которым присуще неспецифическое цитотоксическое действие, в том числе и на опухолевые клетки. Под воздействием IL-2 усиливается пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов, а также синтез и секреция IgM, IgG и IgA.

IL-2 воздействует на моноциты, усиливая генерацию основных форм кислорода, а также его перекисей. Кроме того, он принимает участие в гемопоэзе, стимулируя образование эозинофилов и тромбоцитов, но одновременно подавляет эритроидные и миелоидные островки кроветворения. При длительном применении IL-2 у человека возникает эозинофилия и кратковременная лимфопения, сменяющаяся резким лимфоцитозом. Последнее обусловлено увеличением в крови активированных NK-лимфоцитов (LAC), обладающих способностью спонтанно убивать раковые и другие чужеродные для организма клетки. При этом нормальные клетки остаются неповрежденными.

Механизм действия IL-2 на злокачественный рост пока еще недостаточно изучен. Безусловно, он не сводится только к стимуляции макрофагов и CTL. Под влиянием IL-2 в 8-10 раз ускоряется пролиферация и в 5-10 раз – противоопухолевое действие NK-клеток. Кроме того, в этой реакции задействованы также Th<sub>1</sub> и Th<sub>2</sub>. Противоопухолевое действие IL-2 связано также с участием других цитокинов, образующихся в результате повышения концентрации IL-2. Не исключено, что IL-2 оказывает при ряде опухолей прямое влияние на негемопоэтические ткани, а также уменьшает экспрессию адгезивных молекул, что препятствует метастазированию раковых клеток.



Основным пусковым сигналом для синтеза IL-2 является IL-1. Однако сам IL-2 является стимулятором собственного синтеза и секреции.

Образование IL-2 усиливают IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , а также лейкотриены и агенты, ингибирующие фосфолипазы и циклооксигеназу. Синтез и секрецию IL-2 подавляют глюкокортикоиды, так как они блокируют активность гена названного цитокина. Кроме того, синтез IL-2 снижают любые соединения, в том числе простагландины, повышающие уровень цАМФ [28].

Благодаря широкому спектру действия IL-2 под его влиянием резко возрастает концентрация многих цитокинов, в том числе IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  и других.

IL-2 обнаружен в нервной системе. Он оказывает непосредственное действие на функцию гипоталамуса и секрецию гормонов гипофиза.

Особого влияния заслуживает функция IL-5, являющегося фактором роста и пролиферации эозинофилов. IL-5 усиливает рост и пролиферацию не только эозинофилов и базофилов, но и тимоцитов, а также В-лимфоцитов, переводя их в плазматические клетки, особенно в продуценты иммуноглобулина М (IgM). Основное значение IL-5 сводится к участию в аллергическом воспалении. Под его воздействием возрастает синтез сывороточного IgA. Стимулируя выработку секреторного IgA, IL-5 обеспечивает местную защиту слизистых оболочек [29]. В меньшей степени IL-5 влияет на синтез и секрецию IgE. Способность IL-5 поддерживать пролиферацию В-лимфоцитов реализуется на более поздних стадиях активации, чем действие IL-1 и IL-4, и осуществляется совместно с IL-2. Если одновременно с IL-5 вводить IL-4, то влияние первого усиливается в 2-3 раза.

Под воздействием IL-5 в эозинофилах повышается продукция лейкотриенов и реактивных кислородных радикалов. С помощью указанных механизмов IL-5 способствует вовлечению эозинофилов в воспалительные реакции, антипаразитарную и противоопухолевую защиту.

Таким образом, тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly может обладать молекулярным механизмом действия, реализуемым транскрипционными факторами цитокинов, и во многом дублировать их биологические эффекты. Стимулируя синтез цитокинов, тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly способен в пожилом возрасте усиливать функцию Th1 и Th2 и тем самым влиять как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет. Усиление экспрессии генов, контролирующих синтез IL-2, должно приводить к возрастанию активности NK-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов, обеспечивающих противоопухолевую защиту организма.

Но дело заключается не только в этом. Известно, что в пожилом и старческом возрасте развивается гиперкоагуляция и тормозится фибринолиз [17, 15]. Особенно сильно эти сдвиги наблюдаются при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, являющихся основной причиной смертности во всем мире. Согласно «Бюллетеню ВОЗ», в Европе в 49% причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания. Между тем, установлено, что существует тесная связь между системами иммунитета и гемостаза. Более того, врожденный и адаптивный иммунитет совместно с системой гемостаза образуют единую гуморальную защитную систему организма [18, 19]. При этом связующими молекулами, объединяющими иммунитет и гемостаз, являются цитокины [18]. Нормализация деятельности иммунной системы должна способствовать ликвидации гиперкоагуляционных сдвигов, а также приводить к стимуляции фибринолиза, что сопровождается снижением смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы и способствует увеличению сроков жизни.

Под воздействием IL-5 в эозинофилах повышается продукция лейкотриенов и реактивных кислородных радикалов. С помощью указанных механизмов IL-5 способствует вовлечению эозинофилов в воспалительные реакции, антипаразитарную и противоопухолевую защиту.

Таким образом, тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly, проникая в ядро и ядрышко клетки, может регулировать экспрессию генов IL-2 и IL-5 по механизму, характерному для транскрипционных факторов. В результате запускается каскад молекулярно-клеточных реакций, реализуемых указанными цитокинами: индукция дифференцировки и пролиферации лимфоцитов на уровне организма, выражающаяся в усилении противоопухолевой и иммуномодулирующей активности.

### Литература

1. Морфофункциональные основы пептидной регуляции старения / В.Х. Хавинсон, Н.С. Линькова, А.В. Трофимов, В.О. Полякова, Н.Н. Севостьянова, И.М. Кветной // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, № 2. – С. 115-121.
2. Изменения дифференцировки, пролиферации и апоптоза тимоцитов под влиянием синтетических пептидов / А.А. Ярилин, В.Х. Хавинсон, В.О. Полякова, Н.С. Линькова, И.М. Кветной // Морфология. – 2011. – Т. 4. – С. 23-26.
3. Anisimov, V.N. Peptide bioregulation of aging: results and prospects / V.N. Anisimov, V.Kh. Khavinson // Biogerontology. – 2010. – Vol. 11. – P. 139-149.



4. GenBank / D.A. I.Karsch-Mizrachi, D.J Lipman, J. Ostell, E.W. Sayers // *Nucleic Acids Res.* – 2009. – Vol. 37, №. 10. – P. 26-31.
5. Structure of the DNA-binding domains from NFAT, Fos and Jun bound specifically to DNA / L. Chen, J.N. Glover, P.G. Hogan, A. Rao, S.C. Harrison // *Nature.* – 1998. – Vol. 392, №. 6671. – P. 42-48.
6. Kevin, D.C. TCR-dependent translational control of GATA-3 enhances Th2 differentiation / D.C. Kevin, J. Miller // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 185, №. 6. – P. 3209-3216.
7. Penetration of short fluorescence-labeled Peptides into the nucleus in HeLa cells and in vitro specific interaction of the peptides with deoxyribonucleotides and DNA / L.I. Fedoreyeva, I.I. Kireev, V.Kh. Khavinson, B.F. Vanyushin // *Biochemistry.* – 2011. – Vol. 76, №. 11. – P. 1505-1516.
8. Yin-Yang 1 activates interleukin-4 gene expression in T cells / J. Guo, V. Casolaro, E. Seto, W.M. Yang, C. Chang, M.C. Seminario, J. Keen, S.N. Georas // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, №. 52. – P. 48871-48878.
9. Jonathan, C. Anti-interleukin-5 antibody therapy in asthma and allergies / C.Jonathan // *Curr. Opin.Allergy Clin.Immunol.* – 2011. – Vol. 11, №. 6. – P. 565-570.
10. Ragweed-induced expression of GATA-3, IL-4, and IL-5 by eosinophils in the lungs of allergic C57BL / 6J mice/ J.P. Justice, M.T. Borchers, J.J. Lee, W.H. Rowan, Y. Shibata, M.R. Van Scott // *Am. J. Physiol.* – 2002. – Vol. 282, № 2. – P. 302-309.
11. Khavinson, V.Kh. DNA double-helix binds regulatory peptides similarly to transcription factors / V.Kh. Khavinson, L. Shataeva, A. Chernova // *Neuroendocrinol Lett.* – 2005. – Vol. 26, №. 3. – P. 237-241.
12. Khavinson, V.Kh. Morphofunctional and molecular bases of pineal gland aging / V.Kh. Khavinson, N.S. Linkova // *Human Physiology.* – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 101-107.
13. Morphofunctional fundamentals for peptide regulation of aging / V.Kh. Khavinson, N.S. Linkova, A.V. Trofimov, V.O. Polyakova, N.N. Sevostyanova, I.M. Kvetnoy // *Biology Bulletin Reviews.* – 2011. – Vol. 1, №.4. – P. 390-394.
14. Khavinson, V.Kh. Gerontological aspects of genome peptide regulation / V.Kh. Khavinson, V.V. Malinin. – Basel (Switzerland) : Karger A.G., 2005. – 104 p.
15. Effect of vilon on the immunity status and coagulation hemostasis in patients of different age with diabetes mellitus / B.I. Kuznik, N.V. Isakova, N.N. Kliuchereva, N.V. Maleeva, I.S. Pinelis // *Adv. Gerontol.* – 2007. – Vol. 20, № 2. – P. 106-115.
16. Effect of epitallon on the immunity and hemostasis in hypophysectomized chicken and old hens / B.I. Kuznik, A.V. Pateiuk, V.Kh. Khavinson, V.V. Malinin // *Adv. Gerontol.* – 2004. – Vol. 13. – P. 90-93.
17. Effects of hypophyseal Lys-Glu-Asp-Gly and Ala-Glu-Asp-Gly synthetic peptides on immunity, hemostasis, morphology and functions of the thyroid gland in neonatally hypophysectomized chicken and one-year-old birds / B.I. Kuznik, A.V. Pateiuk, N.S. Rusaeva, L.M. Baranchugova, V.I. Obydenko // *Patol. Fiziol.Eksp.Ter.* – 2010. – Vol. 1. – P. 14-18.
18. Kuznik, B.I. Effect of tetrapeptides Lys-Glu-Asp-Gly and Ala-Glu-Asp-Gly on the structure and function of the thyroid gland in neonatally hypophysectomized chickens/ B.I. Kuznik, A.V. Pateyuk, N.S. Rusaeva // *Bul. Exp. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 145, № 1. – P. 104-107.
19. Kuznik, B.I. Age features of haemostasis in human / B.I. Kuznik, Iu.A. Vitkovskii, E.V. Liul'kina // *Adv. Gerontol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 38-47.
20. Peptidergic stimulation of differentiation of pineal immune cells / N.S. Linkova, V.Kh. Khavinson, I.N. Chalisova, A.S. Katanugina, E.A. Konceva // *Bul. Exp. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 152, № 1. – P. 124-127.
21. Malek, T.R. T helper cells, IL-2 and the generation of cytotoxic T-cell responses // *Trends Immunol.* – 2002. – Vol. 23, № 10. – P. 465-467.
22. Ngoc, P.L. Cytokines, allergy, and asthma / P.L. Ngoc, D.R. Gold, A.O. Tzianabos // *Curr. Opin.Allergy Clin.Immunol.* – 2005. – V. 5. – P. 161-166.
23. Nyugen, J. Impaired functions of peripheral blood monocyte subpopulations in aged humans /J. Nyugen, A. Sudhanshu, G. Sastry // *J. Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 30, № 6. –P. 806-813.
24. Oymar, K. Serum eosinophil cationic protein and interleukin-5 in children with bronchial asthma and acute bronchiolitis / K. Oymar, S. Elsayed, R. Bjerknes // *Pediatric Allergy and Immunology.* – 1996. – Vol. 7, № 4. – P. 180-186.
25. IL-1 beta increases abundance and activity of the negative transcriptional regulator yin yang-1 (YY1) in neonatal rat cardiac myocytes / M. Patten, W.S. Wang, B.M. Urson, C.S. Long // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2000. – Vol. 32, № 7. – P. 1341-1352.
26. Functional unity of the thymus and pineal gland and study of the mechanisms of the aging / V.O. Polyakova, N.S. Linkova, I.M. Kvetnoy, V.Kh. Khavinson // *Bul. Exp. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 151, №5. – P. 627-630.
27. AP-1-Mediated gene expression promotes lymphocyte growth dependent on interleukin-7 signal transduction / S.M. Ruppert, M. Chehtane, G. Zhang, H. Hu, X. Li, A.R. Khaled, D. Jun // *PloS One.* – 2012. – Vol. 7, № 2. – P. 32262.
28. Santoli, D. Prostaglandin E precursor fatty acids inhibit human IL-2 production by a prostaglandin E-independent mechanism / D. Santoli, R.B. Zurier // *J. Immunol.* – 1989. – Vol. 143, № 4. – P.1303-1309.
29. IL-5 Expression in the Sputum of Patients with Bronchial Asthma / A.E.Sazonov, F.I.Petrovskii, I.I. Ivan-chuk, E.A. Gereng, L.M. Ogorodova // *Bul. Exp. Biol. Med.* – 2003. – Vol. 135, № 4. – P. 374-376.
30. The human cytotoxic T-lymphocyte (CTL) response to cytomegalovirus is dominated by structural protein pp65: frequency, specificity, and T-cell receptor usage of pp65-specific CTL / M.R. Wills, A.J. Carmichael, K. Mynard, X. Jin, M.P. Weekes, B. Plachter, J.G. Sissons // *J. Virol.* – 1996. – Vol. 70, № 11. – P. 7569-7579.



31. Foxp2 inhibits Nkx2.1-mediated transcription of SP-C via interactions with the Nkx2.1 homeodomain / Z. Beiyun, Q. Zhong, P. Minoo, D.K. Ann, B. Frenkel, E.E. Morrissey, E.D. Crandall, Z. Borok // Am. J. Respir. Cell Mol. – 2008. – Vol.38, № 6. – P. 750-758.

## **TETRAPEPTIDE AND TRANSCRIPTIONAL FACTORS: CHANGES IN GENE EXPRESSION OF INTERLEUKINS**

**B.I. KUSNIK<sup>2</sup>, N.S. LINKOVA<sup>1</sup>,  
S.I. TARNOVSKAYA<sup>1</sup>, A.V. DUDKOV<sup>1</sup>,  
N.P. ALEKSEEV<sup>1</sup>**

*1) Saint-Petersburg Institute  
of Bioregulation and Gerontology*

*2) Chita State Medical Academy*

*e-mail: miayyy@yandex.ru*

The article contains the analysis of probable molecular mechanism of stimulation the production of interleukins and inducing protective immunity by tetrapeptide Ala-Glu-Asp-Gly. The ability of this cell-penetrating tetrapeptide to interact with binding sites ATTTC, GTTTC, ATTTG localized in promoter elements of interleukin 2 and 5 genes was shown in structural model. In the result synthesis of interleukins was increased, proliferation and differentiation of immune cells were activated, antitumor resistance and immunity were raised.

Keywords: tetrapeptide, interleukins, molecular interactions.